

**Ilona Seferyńska¹, Izabela Kopec¹, Grażyna Gadomska², Renata Maryniak³,
Przemysław Biliński¹, Krzysztof Warzocha¹**

¹Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Oddział Hematologii Wojewódzkiego Szpitala im. Dr J. Bizuela w Bydgoszczy

³Pracownia Patomorfologii Zakładu Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Współistnienie szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłej choroby mieloproliferacyjnej — opis dwóch przypadków

Coexistence of myeloma plasmacyticum and chronic myeloproliferative disease — report of two cases

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
Klinika Hematologii Instytutu Hematologii
i Transfuzjologii w Warszawie
ul. Indyry Gandhi 14, 02-776 Warszawa
e-mail: warzocha@ihit.waw.pl

STRESZCZENIE

Jednoczesne występowanie dwóch nowotworów wywodzących się z układu chłonnego i krwiotwórczego jest rzadko opisywane. Przedstawiono przypadki dwóch pacjentek, u których w chwili rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego obecne były również cechy przewlekłej choroby mieloproliferacyjnej w obrazie cytologicznym krwi obwodowej i szpiku kostnego. Objawy te rozpoznano początkowo jako odczyn białaczkowy w przebiegu zasadniczej choroby nowotworowej i rozpoczęto chemioterapię specyficzną dla szpiczaka. Po leczeniu uzyskano częściową remisję szpiczaka, ale obserwowano stopniową progresję choroby mieloproliferacyjnej. Przeprowadzona ponowna diagnostyka doprowadziła do rozpoznania u jednej chorej współistnienia szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłej niesklasyfikowanej choroby mieloproliferacyjnej oraz szpiczaka i przewlekłej białaczki szpikowej u drugiej pacjentki. Opisane przypadki ilustrują trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przypadku bardzo rzadkiego współistnienia przewlekłych chorób limfo- i mieloproliferacyjnych.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytozowy, przewlekła niesklasyfikowana choroba mieloproliferacyjna, przewlekła białaczka szpikowa

ABSTRACT

Coexistence of two neoplastic disorders derived from lymphoid and hematopoietic lineage is rarely described. We present two patients with initial presentation of myeloma plasmacyticum and symptoms of chronic myeloid disease in peripheral blood and bone marrow cytology. At first, the myeloid abnormalities were diagnosed as reactive due to underlying malignancy and patients were initially treated with cytotoxic drugs specific for myeloma. After completion of therapy, partial remission of myeloma was achieved but simultaneous progression of myeloid abnormalities was observed. Additional diagnostic tests were performed which allowed to establish the final diagnosis of coexistence of myeloma plasmacyticum with unclassified chronic myeloproliferative disease in the first patient and myeloma plasmacyticum with chronic myeloid leukemia in the second one. These cases illustrate diagnostic and therapeutic quandaries in course of the very rare coexistence of chronic lympho- and myeloproliferative disorders.

Key words: myeloma plasmacyticum, unclassified chronic myeloproliferative disease, chronic myeloid leukemia

Wstęp

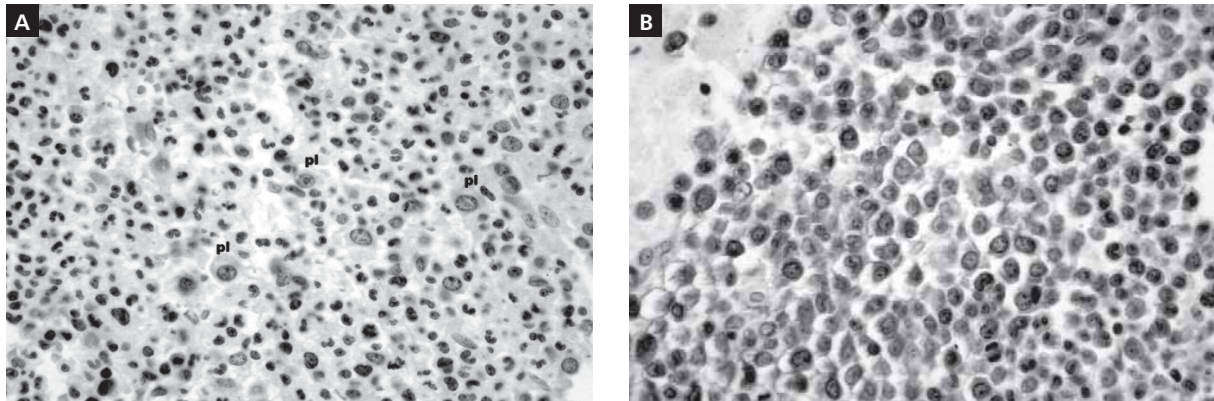
Występowanie wtórnych nowotworów wywodzących się z komórek układu krwiotwórczego u chorych otrzymujących leczenie cytostatyczne lub radioterapię jest znane i opisywane od wielu lat. Opisywano również rozwój nowotworów układu krwiotwórczego u chorych leczonych z powodu rozrostów układu chłonnego. Znacznie rzadziej obserwuje się jednoczesowe wystąpienie dwóch nowotworów wywodzących się z tkanka chłonnego i krwiotwórczego. Dotychczas opisano pojedyncze przypadki współwystępowania szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłej choroby mieloproliferacyjnej, w tym przewlekłej białaczki szpikowej, przewlekłej białaczki neutrofilowej, czerwienicy prawdziwej i mielofibrozy [1–9].

W pracy przedstawiono opis przypadków jednoczesowej manifestacji szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłej niesklasyfikowanej choroby mieloproliferacyjnej oraz szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłej białaczki szpikowej. U obu chorych objawy choroby mieloproliferacyjnej początkowo uznano za odczyn układu granulocytarnego w przebiegu choroby limfoproliferacyjnej i zastosowano leczenie cytostatyczne specyficzne jedynie dla szpiczaka. Weryfikacji rozpoznania dokonano po zakończeniu leczenia pierwszej linii i uzyskaniu częściowej remisji szpiczaka, jednak w fazie progresji zespołu mieloproliferacyjnego, opornego na zastosowaną chemioterapię.

Opis przypadków

Chorą w wieku 72 lat przyjęto do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w listopadzie 2003 roku z powodu długo utrzymujących się, uogólnionych bólów kostnych i podwyższonego stężenia białka całkowitego we krwi obwodowej (9,5 g/dl). W badaniu przedmiotowym nie wykazano odchyśleń od normy, w tym limfadenopatii, a rozmiary wątroby i śledziony były w granicach prawidłowych. W badaniach dodatkowych stwierdzono obecność w surowicy krwi białka monoklonalnego klasy IgA kappa o stężeniu 1,3 g/dl oraz ognisk osteolitycznych w kościach długich, czaszce i kręgosłupie, ze złamaniem patologicznym kręgów lędźwiowych L1–L2. Parametry biochemiczne wydolności nerek i stężenia jonów wapnia były prawidłowe. Jednocześnie stwierdzono zwiększoną liczbę leukocytów ($37 \times 10^9/L$) z przesunięciem rozmazu krwinek białych w lewo (1% mielocyt, 1% metamielocyt, 10% granulocytów pałeczkowatych, 71% granulocytów obojętnochłonnych) i obecnością 3% eozynofili, 1% bazofili, 1% monocytów i 12% limfocytów, a także dużego stopnia niedokrwistość normocytową (Hb 5,9 g/dL) z prawidłową liczbą płytek krwi ($160 \times 10^9/L$).

W trepanobiopsji szpiku stwierdzono znaczne zwiększenie komórkowości z przewagą dojrzałych prekursorów układu granulocytarnego (67%), podwyższony odsetek plazmocytów (30%) z obecnością plazmoblastów oraz znaczne stłumienie układu czerwono-krwinkowego. Wyniki badań dodatkowych pozwoliły na rozpoznanie pełnoobjawowego szpiczaka plazmocytozowego IgA kappa (okres IIIA Durie i Salmona), przebiegającego z uogólnionymi zmianami osteolitycznymi i złamaniami patologicznymi L1–L2 oraz towarzyszącą niedokrwistością normocytową w mechanizmie wyparcia prawidłowego tkanka szpikowego i odczynem granulocytowym. W grudniu 2003 roku rozpoczęto leczenie cytostatyczne pulsami melfalanu w dawce 6–12 mg/dobę przez 5 dni, okresowo podawanego łącznie z małymi dawkami prednizonu. Do marca 2005 roku chora otrzymała 13 cykli leczenia, w wyniku którego uzyskano poprawę stanu ogólnego i zmniejszenie bólów kostnych oraz istotną poprawę parametrów krwi obwodowej (Hb 11 g/dL), z wyjątkiem utrzymywania się leukocytozy krwi obwodowej ($40 \times 10^9/L$) z przewagą granulocytów obojętnochłonnych (70%). W kwietniu 2005 roku nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego chorej, przebiegające ze znacznym osłabieniem i nasileniem bólów kostnych. W badaniach dodatkowych stwierdzono stabilne stężenie białka monoklonalnego (1,3 g/dL), a w morfologii krwi obwodowej narastanie leukocytozy ($64 \times 10^9/L$), pogłębienie niedokrwistości (Hb 9,5 g/dL) i małopłytkowość ($18 \times 10^9/L$). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby i znaczną splenomegalię (217 mm). Wykonana trepanobiopsja szpiku wykazała pobudzenie układu granulocytowego z obecnością wszystkich form rozwojowych, zwiększony odsetek plazmocytów CD38+ do 25%, wzmożony rysunek włókien retikuliny pościeliska (++) (ryc. 1) i stłumienie erytropoezy. W badaniu cytogenetycznym szpiku stwierdzono prawidłowy kariotyp żeński, w badaniu molekularnym nie wykazano obecności transkryptu genu fuzyjnego bcr-abl, a w granulocytach obojętnochłonnych stwierdzono podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej. Wyniki badań dodatkowych pozwoliły na rozpoznanie współistnienia szpiczaka plazmocytozowego z niesklasyfikowaną przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną. Uznając, że w tym okresie pogorszenie stanu ogólnego i hematologicznego wynikało przede wszystkim z progresji choroby mieloproliferacyjnej, rozpoczęto chemioterapię hydroksymocznikiem wraz z intensywnym leczeniem substytucyjnym i objawowym. Mimo stosowanego leczenia nie uzyskano poprawy stanu chorej, utrzymywała się głęboka niedokrwistość i małopłytkowość oraz wysoka leukocytoza (do $95 \times 10^9/L$). Chora zmarła wśród objawów udaru krwotocznego mózgu w lipcu 2005 roku.



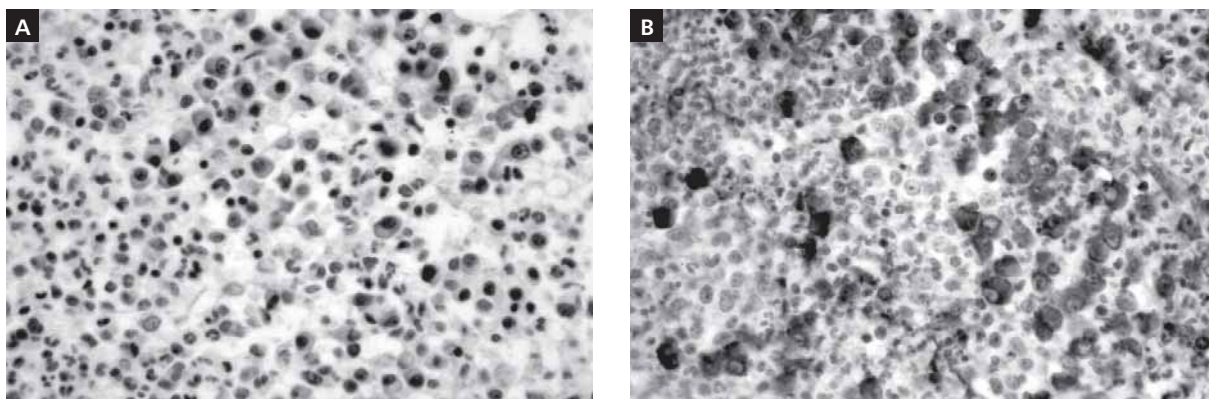
Rycina 1. Badanie histopatologiczne szpiku kostnego chorej na szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłą niesklasyfikowaną chorobę mieloproliferacyjną. A. Szpik kostny bogatokomórkowy, obecne wszystkie formy rozwojowe granulocytów, liczne plazmocyty i plazmoblasty (oznaczone literami pl). Barwienie HE, powiększenie 60 \times . B. Odczyn na mieloperoxydazę (MPO+) uwidacznia granulocyty na różnych etapach dojrzewania. Komórki niezabarwione to plazmocyty. Powiększenie 60 \times

Figure 1. Histomorphological findings in bone marrow of the patient with myeloma plasmacyticum and unclassified chronic myeloproliferative disease. A. Specimen shows hypercellular bone marrow with neutrophils at all stages of differentiation, increased number of plasmocytes and plasmoblasts (indicated by pl). HE stain, magnification 60 \times . B. Myeloperoxidase stain (MPO+) showing granulocytes at all stages of differentiation. Cells not stained are plasmocytes. Magnification 60 \times

Pacjentkę w wieku 60 lat przyjęto w lipcu 2002 roku do Poradni Hematologicznej Wojewódzkiego Szpitala im. Dr J. Biziela w Bydgoszczy w celu diagnostyki leukocytozy podwyższonej do $46 \times 10^9/L$, z przewagą neutrofilów (79%) i przesunięciem w rozmazie krwinek białych w lewo do postaci metamielocyta, bez towarzyszącej niedokrwistości i małopłytkowości. Chora nie zgłaszała dolegliwości, a w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyśleń od stanu prawidłowego. W badaniach dodatkowych wykazano obecność białka monoklonalnego IgG lambda w surowicy o stężeniu 2,6 g/dL, przy prawidłowych stężeniach białka całkowitego, jonów wapnia i biochemicznych parametrach wydolności nerek. W trepanobiopsji szpiku stwierdzono przewagę układu granulocytarnego (70%), obecność nacieków komórek plazmatycznych CD38+ stanowiących 25% wszystkich komórek i stłumienie układu czerwono krwinkowego (5%). W badaniu radiologicznym wykazano obecność pojedynczych ognisk osteolitycznych w kościach płaskich, a w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono nieznaczne powiększenie śledziony (130 mm). U chorej rozpoznano skąpoobjawową postać szpiczaka plazmocytozowego (*indolent myeloma*) IgG lambda (okres IA Durie i Salmona), ze współistniejącym odczynem granulocytowym. Ze względu na ograniczone zaawansowanie choroby u chorej nie zastosowano leczenia cytostatyycznego przez okres kilku miesięcy od rozpoznania. W styczniu 2003 roku stwierdzono cechy progresji szpiczaka pod postacią wzrostu stężenia białka monoklonalnego (5 g/dL) i białka całkowitego (10,4 g/dL) oraz

narastania niedokrwistości (Hb 8,4 g/dL), przy niezmiennym poziomie leukocytozy ($46 \times 10^9/L$) i jej rozmazie cytologicznym. Rozpoczęto leczenie cytostatyckie, stosując melfalan w pulsach (12 mg/dobę) w połączeniu z prednizonem (60 mg/dobę). Po podaniu 6 cykli uzyskano poprawę stanu ogólnego, istotną poprawę parametrów krwi obwodowej, z wyjątkiem utrzymywania się leukocytozy krwi obwodowej ($40 \times 10^9/L$), z przewagą granulocytów obojętnochłonnych (70%). W kontrolnym badaniu cytologicznym szpiku odsetek plazmocytozów wynosił 4%, a w trepanobiopsji — 14%. Przez kolejne miesiące chora nie otrzymywała leczenia cytostatyckiego.

W lipcu 2005 roku nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego pacjentki, przebiegające ze znacznym osłabieniem, wyniszczeniem, objawami niedokrwistości i znacznego stopnia powiększeniem wątroby i śledziony. Pacjentkę przyjęto na Oddział Hematologii Wojewódzkiego Szpitala im. Dr J. Biziela w celu dalszej diagnostyki i leczenia. W badaniach dodatkowych stwierdzono znaczną niedokrwistość normocytową (Hb 5 g/dL), leukocytozę ($61 \times 10^9/L$) z przewagą neutrofilów (77%) i przesunięciem obrazu cytologicznego w lewo do postaci mieloblasta. Stężenie białka całkowitego w surowicy wynosiło 10 g/dL, a monoklonalnego — 5 g/dL. Wielkość śledziony w badaniu ultrasonograficznym wynosiła 230 mm. W trepanobiopsji szpiku o zwiększonej komórkowości stwierdzono 40-procentowy nacieki z komórek plazmatycznych i zwiększony odsetek niedojrzałych prekursorów układu granulocytarnego (ryc. 2). W badaniu cytogene-



Rycina 1. Badanie histopatologiczne szpiku kostnego chorej na szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłą białaczkę szpikową. **A.** Szpik kostny bogatokomórkowy, dominuje linia granulocytowa z obecnością wszystkich form rozwojowych, obecne liczne plazmocyty. Barwienie HE, powiększenie 60×. **B.** Badanie na obecność łańcuchów lekkich (lambda) w plazmocytach. Komórki niezabarwione to granulocyty na różnych etapach dojrzewania. Powiększenie 60×

Figure 2. Histomorphological findings in bone marrow of the patient with myeloma plasmacyticum and chronic myeloid leukemia. **A.** Specimen shows hypercellular bone marrow with increased number of neutrophils at all stages of differentiation and plasmacytes. HE stain, magnification 60×. **B.** Light chain (lambda) present in plasmacytes. Cells not stained are granulocytes at all stages of differentiation. Magnification 60×

tycznym szpiku stwierdzono obecność chromosomu Ph, a w badaniu molekularnym wykazano obecność transkryptu genu fuzyjnego bcr-abl. Wyniki dodatkowych badań pozwoliły na zweryfikowanie pierwotnego rozpoznania na współistnienie szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłej białaczki szpikowej w fazie akceleracji. Uznając, że w tym okresie pogorszenie stanu ogólnego i hematologicznego wynikało z progresji obu chorób nowotworowych, u chorej rozpoczęto chemioterapię według naprzemiennego schematu VMCP (winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon)/VBAP (winkrystyna, karmustyna, doksorubicyna, prednizon) w połączeniu z hydroksykarbamidem. W wyniku leczenia nie uzyskano istotnej poprawy. Chora zmarła w grudniu 2005 roku z powodu maszynego krwawienia z przewodu pokarmowego, z towarzyszącą niewydolnością wielonarządową.

Dyskusja

W pracy przedstawiono przypadki dwóch chorych, u których w chwili wstępnej diagnostyki hematologicznej stwierdzono kliniczne i laboratoryjne cechy charakterystyczne dla szpiczaka plazmocytozowego, w tym obecność białka monoklonalnego w surowicy krwi, zwiększenie odsetka plazmacytów w szpiku kostnym i obecność zmian osteolitycznych w kościach. Jednocześnie obserwowano u obu chorych znaczne zwiększenie liczby leukocytów z przewagą granulocytów obojętnochłonnych i przesunięciem obrazu cytologicznego w kierunku form młodszych, a w trepanobiopsji

szpiku kostnego zwiększoną jego komórkowość i pobudzenie układu granulocytowego. W obu przypadkach pobudzenie układu granulocytowego uznano za reaktywne i rozpoczęto leczenie cytostatyczne melfalanem, specyficzne dla szpiczaka plazmocytozowego. W wyniku leczenia uzyskano jedynie przejściową, częściową remisję szpiczaka, której nie towarzyszyła jednak normalizacja leukocytozy mimo poprawy pozostałych parametrów krwi obwodowej. W dalszym okresie obserwacji w obu przypadkach wystąpiły cechy progresji szpiczaka, pogłębienie niedokrwistości, małopłytkowości i dalszy wzrost leukocytozy wraz z odmłodzeniem obrazu cytologicznego krwinek białych we krwi obwodowej oraz znaczne powiększenie śledziony. Ponowna diagnostyka w tym czasie pozwoliła na rozpoznanie współistnienia szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłej niesklasyfikowanej choroby mieloproliferacyjnej u pierwszej chorej oraz szpiczaka i przewlekłej białaczki szpikowej w fazie akceleracji u drugiej pacjentki.

W piśmiennictwie pojawiły się nieliczne doniesienia o jednoczesnym występowaniu szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłego zespołu mieloproliferacyjnego, w tym przewlekłej białaczki szpikowej. Alvarez-Larran i wsp. opisali przypadek pacjenta, u którego w czasie diagnostyki stwierdzano występowanie bólów kostnych, białka monoklonalnego IgA kappa o stężeniu 52 g/L we krwi, zwiększonego odsetka plazmacytów w szpiku do 25%, ognisk osteolitycznych w kościach płaskich, a jednocześnie wysokiej leukocytozy ($28,7 \times 10^9/L$) z obecnością form młodych w rozmazie krwi [3]. Przeprowadzone badania cyto-

genetyczne i molekularne pozwoliły na rozpoznanie współistnienia przewlekłej białaczki szpikowej, podobnie jak w innym przypadku opisanym przez Tanaka i wsp. [2]. Schwarzmeier i wsp. przedstawili przypadek chorego, u którego po kilku tygodniach leczenia hydroksymocznikiem i interferonem alfa z powodu przewlekłej białaczki szpikowej rozpoznano szpiczaka plazmocytozowego [1]. Ponadto istnieją pojedyncze doniesienia o jednoczesnym rozpoznaniu szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłej białaczki neutrofilowej [5, 6] oraz bardzo rzadkie przypadki wystąpienia przewlekłego zespołu mieloproliferacyjnego u chorych leczonych z powodu szpiczaka plazmocytozowego [4, 10]. Nie wiadomo, czy jednoczesowe pojawienie się dwóch nowotworów wywodzących się z różnych linii komórkowych ma charakter przypadkowy, czy jest wynikiem mutacji i klonalnej proliferacji wielopotencjalnej komórki macierzystej, zdolnej do różnicowania się w kierunku układu chłonnego i krwiotwórczego [1, 4]. Poparciem dla drugiej koncepcji może być fakt występowania przełomu limfoblastycznego w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej oraz stwierdzenie w limfocytach niektórych chorych obecności genu fuzyjnego bcr-abl [2].

Niezależnie od tego, jakie mechanizmy etiopatogenetyczne prowadzą do wystąpienia obu chorób, ich współistnienie stanowi trudny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Przeprowadzenie bardziej szczegółowej diagnostyki hematologicznej w okresie ustalania rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego u opisanych w pracy chorych powinno umożliwić postawienie prawidłowego rozpoznania współistnienia dwóch nowotworów, przynajmniej u pacjentki, u której stwierdzono później przewlekłą białaczkę szpikową. Poza cechami laboratoryjnymi typowymi dla szpiczaka plazmocytozowego u chorej od samego początku choroby stwierdzano nie tylko wzrost leukocytozy z odmłodzeniem obrazu cytologicznego, ale także nieznaczne powiększenie śledziony. Rozpoznanie powinno się ustalić na podstawie stwierdzenia specyficznego markera cytogenetycznego (chromosom Ph) i molekularnego (transkrypt genu fuzyjnego bcr-abl), które wykryto dopiero w okresie znacznej progresji klinicznej choroby limfo- i mieloproliferacyjnej, opornych na zastosowaną wówczas chemioterapię. Rozpoznanie niesklasyfikowanej przewlekłej choroby mieloproliferacyjnej u drugiej opisanej chorej było trudniejsze, gdyż opierało się na wykluczeniu przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych, a także zmian o charakterze odczynowym. Ustalenie właściwego rozpoznania w tym przypadku było w praktyce możliwe po uzyskaniu remisji szpiczaka, w czasie której należało spodziewać się normalizacji odczynowej leukocytozy. Mimo utrzymywania się częściowej remisji szpiczaka w trakcie leczenia pulsacyjnego melfalanem

i prednizonem, w tym poprawy stanu ogólnego i hematologicznego oraz parametrów biochemicznych, leukocytoza pozostawała stale znacznie podwyższona, a po kilku miesiącach wzrosła do wartości $64 \times 10^9/L$ wraz z towarzyszącym pogorszeniem stanu ogólnego, znacznym osłabieniem, nasileniem bólów kostnych, niedokrwistością, małopłytkowością i hepatosplenomegalią.

W czasie przeprowadzanej weryfikacji rozpoznania u obu chorych stwierdzano znaczną progresję przewlekłej choroby mieloproliferacyjnej. Rozpoczęcie w tym czasie leczenia hydroksymocznikiem u chorej z niesklasyfikowaną chorobą nie pozwoliło na uzyskanie poprawy hematologicznej, a głęboka małopłytkowość i udar krwotoczny były bezpośrednią przyczyną zgonu chorej. Nie wydaje się prawdopodobne, aby wcześniejsze ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia choroby mieloproliferacyjnej zmieniło w zasadniczy sposób losy tej chorej. W drugim przypadku postawienie takiej tezy wymaga większej ostrożności, gdyż u chorej obserwowano jednoczesową progresję obu chorób nowotworowych, a pacjentka zmarła z powodu masywnego krwawienia z przewodu pokarmowego w przebiegu małopłytkowej skazy krwotocznej z towarzyszącą niewydolnością wielonarządową. Wydaje się prawdopodobne, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia hydroksymocznikiem, a zwłaszcza imatynibem mogłoby przyczynić się do wydłużenia fazy przewlekłej choroby i uniknięcia gwałtownie przebiegającej fazy akceleracji przewlekłej białaczki szpikowej.

Opisane przypadki ilustrują trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przypadku bardzo rzadkiego współistnienia przewlekłych chorób limfo- i mieloproliferacyjnych. Należy pamiętać o tym, że odczynowa leukocytoza towarzysząca innym chorobom powinna ustępować wraz z remisją choroby zasadniczej. W każdym innym przypadku oraz w nietypowo przebiegającej chorobie nowotworowej należy brać pod uwagę możliwość współistnienia różnych pod względem histogenetycznym nowotworów, a tym samym wcześniej przeprowadzić stosowną diagnostykę i rozpocząć odpowiednio ukierunkowane leczenie.

Piśmiennictwo

1. Schwarzmeier J.D., Shehata M., Ackerman J. i wsp. Simultaneous occurrence of chronic myeloid leukemia and multiple myeloma: Evaluation by FISH analysis and in vitro expansion of bone marrow cells. *Leukemia* 2003; 17: 1426–1428.
2. Tanaka M., Kiura R., Matsutani A. i wsp. Coexistence of Chronic Myelogenous Leukemia and Multiple Myeloma. *Acta Haematol.* 1998; 99: 221–223.
3. Alvarez-Larran A., Rozman M., Cervantes F. Simultaneous occurrence of multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. *Hematologica* 2001; 86: 894.
4. Klenn P.J., Hyun B.H., Hee Lee Y., Zheng W. Multiple Myeloma and Chronic Myelogenous Leukemia. A case report with literature review. *Yonsei Medical Journal* 1993; 34: 293–300.

5. Dincol G., Nalcaci M., Dogan O. i wsp. Coexistence of chronic neutrophilic leukemia with multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 2002; 43: 649–651.
6. Cehreli C., Undar B., Akkoc N. Coexistence of Chronic Neutrophilic Leukemia with Light Chain Myeloma. *Acta Haematol*. 1994; 91: 32–34.
7. Majhail N.S., Lichtin A.E. Rare coexistence of multiple myeloma with essential thrombocytopenia. *Haematologica* 2003; 88: ECR09.
8. Maeda K, Abraham J. Polycythemia associated with myeloma. *Am. J. Clin. Pathol*. 1984; 82: 501–505.
9. Schmidt U, Ruwe M, Leder LD. Multiple myeloma with bone marrow biopsy features simulating concomitant chronic idiopathic myelofibrosis. *Nouv. Rev. Fr. Hematol*. 1995; 37: 159–163.
10. Nitta M., Tsuboi K., Yamashita S. i wsp. Multiple myeloma preceding the development of chronic myelogenous leukemia. *Int. J. Hematol*. 1999; 69: 132–133.